

## **Эффективность и безопасность применения традиционных медленно действующих препаратов у больных ревматоидным артритом**

В настоящее время ревматоидный артрит является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов. В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности традиционно используемых для лечения ревматоидного артрита медленно действующих препаратов. Проанализированы основные причины их отмены.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, медленно действующие препараты, лечение, эффективность, безопасность.

V.M. Keura

Efficacy and safety of traditional slow-acting antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis

Today rheumatoid arthritis is considered as one of the most common chronic inflammatory joint diseases. The article contains the results of the research of traditionally used slow-acting antirheumatic drugs efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis. The major causes of their withdrawals have been analyzed.

Key words: rheumatoid arthritis, slow-acting antirheumatic drugs, treatment, efficacy, safety.

Наиболее часто встречающимся среди хронических воспалительных заболеваний суставов в настоящее время является ревматоидный артрит (РА), лечение которого остается актуальнейшей проблемой современной ревматологии.

Значение РА для общества огромно и связано с распространенностью заболевания и большими социальными затратами. РА страдает около 1% населения земного шара [1, 2, 8]. В 80% случаев РА диагностируется у молодых трудоспособных людей в возрасте 35-50 лет [11].

РА – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся пролиферацией синовиальной оболочки, образованием паннуса и эрозией суставов [5, 10], что приводит к необратимой деструкции суставного хряща и кости. Как показывает клинический опыт, изменения структуры суставов возникают при РА рано [12]. Если в начале заболевания при рентгенографии суставов регистрируется лишь небольшой околосуставной остеопороз, то уже через год могут появляться костные эрозии [9]. Обычно признаки деструкции суставов регистрируются в первые два года после возникновения заболевания [7,14]. Более того, степень их необратимого поражения прогрессирует в течение последующих 10-20 лет заболевания [13]. Деформация суставов и нарушение их функционирования ведут к инвалидности и ухудшению опосредованного состоянием здоровья качества жизни.

Этиология заболевания до сих пор неизвестна. Поэтому проведение эффективной этиотропной терапии РА невозможно. Лечение РА преследует три основные цели: ослабление клинических проявлений заболевания, уменьшение структурных повреждений и улучшение физического функционирования больных [11].

Основным компонентом медикаментозного лечения РА, влияющим на течение и исходы заболевания, являются медленно действующие (МДП), или базисные, или модифицирующие течение болезни препараты [3, 4, 6, 11]. Это все синонимы. Термин

«базисные препараты» употребляется в русскоязычной литературе, термин «модифицирующие течение болезни препараты» («disease-modifying antirheumatic drugs») – главным образом, в англоязычной. Выражение «медленно действующие препараты» («slow-acting antirheumatic drugs») используется как в русскоязычной, так и в англоязычной литературе.

МДП применяются в ревматологии уже более 30 лет. Среди традиционно используемых препаратов – метотрексат, препараты золота, сульфасалазин, D-пеницилламин, аминохинолиновые препараты и азатиоприн. До настоящего времени в нашей стране отсутствовали обобщенные данные, касающиеся оценки эффективности и безопасности длительного применения МДП у больных РА. По нашему мнению, значительный интерес представляет комплексная оценка отдаленных результатов лечения РА МДП различных групп, которая могла бы помочь изыскать новые подходы к длительной терапии больных.

Цель исследования. Поскольку проблема использования базисных препаратов представляет не только научный, но и практический интерес, мы посчитали рациональным провести анализ частоты развития эффекта МДП и клинико-лабораторной ремиссии, что является наивысшей целью терапии РА, на когорте белорусских пациентов. Также нам представилось ценным изучение характера побочных действий и причин отмены базисных препаратов различных групп.

#### Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование больных РА. Скрининг пациентов для участия в исследовании производился на базе Республиканского ревматологического центра (отделение ревматологии 9 клинической больницы г. Минска, Минский диагностический центр) и среди больных двадцати поликлиник г. Минска. У всех больных, включенных в исследование, диагноз РА был установлен на основании критериев American College of Rheumatology (в редакции 1987 г.) Критерии включения в исследование были следующими:

- возраст 18 – 75 лет;
- лечение МДП не менее 10 лет;
- наличие медицинской документации (карта амбулаторного больного, стационарные истории болезни, рентгенограммы);
- стационарное лечение не реже 1 раза в 5 лет;
- лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) не реже 1 раза в 6 месяцев;
- рентгенологическое исследование суставов не реже 1 раза в 3 года;
- уровень образования больного не ниже среднего;
- согласие больного сотрудничать с врачом-исследователем.

В исследование был включен 131 пациент. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

#### Таблица 1

Общая характеристика больных ревматоидным артритом

Оцениваемый параметр	Все больные, абс. количество = 131
Женщины, абс. (%)	118 (90,1)
Мужчины, абс. (%)	13 (9,9)
Возраст, лет	
Средний	53,9±0,8
Минимальный	27
Максимальный	73
Серопозитивные по ревматоидному фактору, абс. (%)	108 (82,4)
Серонегативные по ревматоидному фактору, абс. (%)	23 (17,6)
Рентгенологическая стадия РА по Штейнброкеру, абс. (%)	
I	1 (0,8)
II	15 (11,4)
III	88 (67,2)
IV	27 (20,6)
Инвалидность III группа, абс. (%)	36 (27,5)
II группа, абс. (%)	64 (48,9)
I группа, абс. (%)	5 (3,8)
Средняя длительность болезни, лет	15,0±0,4

Примечание. . \* – При определении % инвалидов учитывалось абсолютное количество больных = 126.

Мы изучали медицинскую документацию пациентов с РА (амбулаторные карты, эпикризы из стационаров, заключения ревматологов). При этом учитывали клинические, рентгенологические (рентгенография суставов) и лабораторные (общий, биохимический анализы крови, анализы мочи) данные. Также обращали внимание на результаты обследования органов и систем, свидетельствовавших о побочных эффектах МДП. При сборе анамнеза акцентировали особое внимание на фармакологическом анамнезе.

Эффективность МДП определялась как уменьшение на фоне его применения числа болезненных и припухших суставов, утренней скованности, СОЭ и/или уровня С-реактивного белка на 20% и более, а также замедление прогрессирования патологических рентгенологических изменений.

Считалось, что при отсутствии эффекта МДП не наблюдается положительной динамики числа болезненных и припухших суставов, утренней скованности, СОЭ и/или С-реактивного белка или отмечается ухудшение этих показателей на фоне терапии.

Критериями достижения состояния клинко-лабораторной ремиссии заболевания были следующие показатели: отсутствие болезненных и припухших суставов,

утренней скованности, нормализация СОЭ (менее 20 мм/ч). При отмене нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидных гормонов ремиссия считалась полной. При сохранении необходимости приема нестероидных противовоспалительных препаратов ремиссия расценивалась как неполная.

Компьютерная обработка полученных данных производилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Достоверность различий выборок оценивалась методами параметрической (по t-критерию Стьюдента) и непараметрической статистики (с использованием критерия согласия  $\chi^2$ ). Уровень вероятности безошибочного прогноза был принят равным 95% (различия выборок считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

В условиях Беларуси средняя длительность РА до начала применения МДП 10-20 лет назад составляла  $14,6 \pm 1,7$  месяцев, причем только 50,4% больных начинали принимать базисные препараты в первые полгода после появления заболевания. Выявлена положительная динамика по сокращению длительности РА до назначения первого МДП у больных, страдавших РА в течение 16-20 лет ( $20,6 \pm 3,9$  месяцев), по сравнению с пациентами, страдавшими РА в течение 10 лет ( $11,1 \pm 2,1$  месяцев). Однако начало терапии в эти сроки не является ранним, что ухудшает прогноз заболевания. Поэтому необходимо сокращать время от возникновения первых симптомов РА до назначения первого МДП.

Из общего числа больных РА, включенных в исследование, метотрексат в течение какого-то периода времени получали 111 человек, аминохинолиновые препараты – 86 человек, препараты золота – 75 человек, D-пеницилламин – 74 человека, сульфасалазин – 33 человека и азатиоприн – 7 человек.

Установлено, что частота развития лечебного эффекта метотрексата (82,8%) и парентеральных препаратов золота (79,4%) была значительно выше, чем при применении других традиционных МДП (табл. 2).

#### Таблица 2

Наличие лечебного эффекта медленно действующих препаратов у больных ревматоидным артритом

Медленно действующие препараты	Наличие эффекта		
	n	эффект есть, абс. (%)	эффекта нет, абс. (%)
Метотрексат	99	82 (82,8)	17 (17,2)
Парентеральные препараты золота	63	50 (79,4)	13 (20,6)
Сульфасалазин	28	15 (53,6)	13 (46,4)
D-пеницилламин	60	38 (63,3)	22 (36,7)
Аминохинолиновые препараты	76	46 (60,5)	30 (39,5)
Азатиоприн	7	5 (71,4)	2 (28,6)

На наш взгляд, несомненный интерес представляет выявление зависимости наличия и длительности сохранения лечебного эффекта МДП от конкретных параметров: пола пациентов, наличия ревматоидного фактора и длительности заболевания. Данное исследование было предпринято для уточнения показаний к назначению базисных препаратов. Полученные результаты позволяют считать статистически достоверно доказанным влияние наличия ревматоидного фактора у пациентов на развитие лечебного эффекта сульфасалазина (абс. количество больных =

28,  $\chi^2=0,91$ ,  $p=0,048$ ). Эффект этого МДП наблюдался у всех серонегативных пациентов и только у 38,1% серопозитивных. Этот факт позволяет сделать вывод о том, что взаимосвязь между наличием ревматоидного фактора и наличием эффекта сульфасалазина является обратной.

Установлено влияние длительности заболевания на продолжительность сохранения лечебного эффекта сульфасалазина. Последняя составляла  $53,8 \pm 27,8$  месяцев при назначении препарата в первые 5 лет заболевания и  $18,0 \pm 4,3$  месяцев при его использовании в более поздние сроки ( $p < 0,05$ ).

Эффект последействия после отмены МДП выявлен только у препаратов золота. Поэтому практически любой больной РА, принимающий другие базисные препараты (метотрексат, сульфасалазин, D-пеницилламин, аминохинолиновые препараты, азатиоприн), должен понимать, что после их отмены неотвратно следует обострение заболевания. Поэтому пациентам нельзя оставаться без МДП даже на короткое время. Ревматологи должны разъяснять это больным.

Кроме эффекта последействия, который был зарегистрирован у 50% больных, только препараты золота вызвали ремиссию РА. Препараты золота являются единственными из традиционных МДП, способными вызывать состояние полной (26,7% случаев) и неполной (13,3% случаев) клинико-лабораторной ремиссии у больных РА (рис. 1). Средняя длительность полной ремиссии на фоне их применения составляла  $53,4 \pm 11,1$  месяцев.

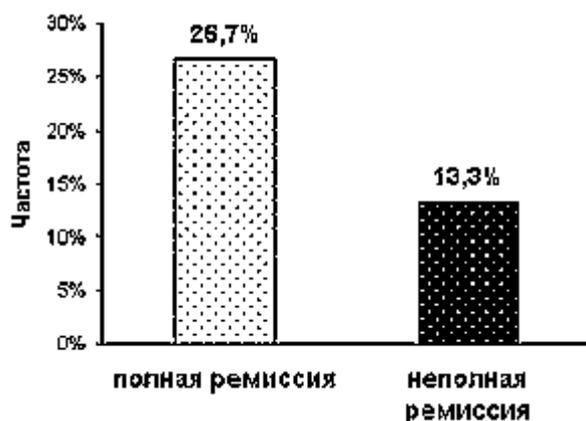


Рис. 1. Частота развития полной и неполной ремиссии при применении препаратов золота

С учетом высокой частоты развития лечебного эффекта, наличия феномена последействия и ремиссии на фоне применения парентеральных препаратов золота, нам представляется, что в нашей стране от этих препаратов начали отказываться слишком рано. Это положение особенно актуально при невозможности широкого внедрения новых эффективных препаратов, таких как моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ .

Основной причиной отмены традиционных МДП являлась их неэффективность (у 57,5% больных), за исключением препаратов золота, применение которых прекращалось, главным образом, вследствие высокой токсичности (у 50,6% пациентов).

Было установлено, что основными причинами отмены МДП (метотрексата, сульфасалазина, D-пеницилламина и аминохинолиновых препаратов) являлась их неэффективность (в том числе первичная и развившаяся в процессе лечения

резистентность, а также недостаточная эффективность), наблюдавшаяся в 57,5% случаев. Так, вследствие первичной резистентности и развившейся в процессе лечения неэффективности метотрексат был отменен у 21,3% и 22,7% пациентов соответственно, D-пеницилламин – у 32,5% и 16,9% пациентов соответственно, аминохинолиновые препараты – у 42,5% и 21,8% пациентов соответственно. Сульфасалазин у основной части больных РА был отменен в связи с выявлением первичной неэффективности (40,9%).

Довольно значимой части пациентов (18,4%) аминохинолиновые препараты были отменены из-за их недостаточной эффективности, тогда как при лечении другими МДП по этой причине терапия прекращалась лишь в единичных случаях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аминохинолиновые препараты необходимо использовать только как препараты резерва при неэффективности или непереносимости других МДП.

По результатам нашего исследования основными причинами отмены препаратов золота являлись неблагоприятные побочные эффекты: протеинурия – в 23,5% случаев, «золотой» дерматит – в 14,8% случаев. Отмена этой группы препаратов из-за первичной неэффективности или развившейся в процессе лечения резистентности наблюдалась только у 16% и 8,6% пациентов соответственно.

Приводим клинический пример длительного применения МДП.

Больная Т., 55 лет, страдает РА (серопозитивный вариант) в течение 14 лет, когда появились боли и припухание в проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей, а также в плюснефаланговых суставах, утренняя скованность. Через 3 месяца после появления симптомов заболевания в качестве базисного препарата был назначен препарат золота (кризанол) внутримышечно по схеме. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей на фоне введения этого МДП появилась через 1,5 месяцев. Ремиссии РА не было. Эффект кризанола сохранялся в течение 63,5 месяцев, после чего он был отменен вследствие протеинурии. Сразу же был назначен хлороквин в дозе 0,15 г в сутки. Через 3 месяца состояние больной ухудшилось. В целом, несмотря на отсутствие эффекта, она принимала хлороквин в течение 42 месяцев. Далее в течение 4 месяцев больная получала D-пеницилламин в дозе 0,3 г в сутки. Препарат был отменен из-за первичной неэффективности. Был назначен метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю. Его эффект развился через 4,5 месяцев после начала приема. Больная уменьшила дозу НПВС, самочувствие улучшилось, боли в суставах и припухание уменьшились, новые суставы не поражаются. Эффект метотрексата сохранялся до момента осмотра (в течение 43,5 месяцев). При осмотре выявлено: состояние удовлетворительное. Незначительная припухлость пястно-фаланговых суставов. Боли в суставах умеренные. Утренней скованности не было. Кроме метотрексата больная принимала диклофенак 0,1 г в сутки. СОЭ составляла 5 мм/ч. Рентгенологические изменения суставов соответствовали III рентгенологической стадии РА.

#### Заключение

Исследование эффективности и безопасности многолетнего применения традиционных МДП различных групп на когорте белорусских пациентов свидетельствует о необходимости приоритетного использования метотрексата в качестве базисного препарата РА.

Высокая эффективность препаратов золота и способность вызывать ремиссии РА, несмотря на случаи развития токсических эффектов, обуславливает использование

этих МДП при отсутствии возможности применения новых современных базисных препаратов и неэффективности метотрексата.

### **Литература**

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматические болезни / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. - М.: Медицина, 1997. - С. 257-294.
2. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Русск. мед. журн. - 2002. - Т. 10 (22). - С. 1009-1014.
3. Яременко О.Б. Современная стратегия базисной терапии ревматоидного артрита // Укр. ревматол. журн. - 2002. - № 3 - С.45-51.
4. Borigini M.J., Paulus H.E. Rheumatoid arthritis // Treatment of the Rheumatic Diseases: Companion to Kelley's Textbook of Rheumatology. / Ed. by Weisman H., Weinblatt M.E., Louie J.S. - 2nd edition. - Philadelphia: W. B. Saunders. - 2001. - P. 217-235.
5. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. - 1999. - Vol. 26. - P. 717-719.
6. Brune K. Drug therapy today // Inflammation and rheumatic diseases / Ed. by Laufer S., Gay S., Brune K. - Stuttgart: Georg Thieme Verlag. - 2003. - P. 69-92.
7. Cohen S., Cannon G., Schiff M., et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Investigator Group // Arthritis Rheum. - 2001. - Vol. 44. - P. 1984-1992.
8. Firestein G.S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis // Kelly's Textbook of Rheumatology. / Ed. by Ruddy S., Harris E., Sledge C. - 6th edition. - Philadelphia: W. B. Saunders. - 2001. - P. 921-966.
9. Genovese M.C. Current approaches to RA: Evaluating the expanding body of evidence // The Journal of Musculoskeletal Medicine. - 2003. - №3. - Suppl. - P. S5-S12.
10. Hochberg M.C. Early aggressive DMARD therapy: The key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. - 1999. - Vol. 28. - Suppl. 112. - P. 3-7.
11. Korn J.H. Rheumatoid arthritis // Cecil Essentials of Medicine / Ed. by Andrei T.E. et al. - Philadelphia: W. B. Saunders. - 2004. - P. 735-739.
12. Pincus T., Fuchs H.A., Callahan L.F. Early radiographic joint space narrowing and erosion and later malalignment in rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis // J. Rheumatol. - 1998. - Vol. 25. - P. 636-640.
13. Scott D.L., Pugner K., Kaarela K., et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). - 2000. - Vol. 39. - P. 122-132.
14. Van der Heijde D.M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. - 1995. - Vol. 34. - Suppl. 2. - P. 74-78.